

糖尿病性腎症治療のエビデンス

奈良県立医科大学循環器・腎臓・代謝内科

金 内 雅 夫

DIABETIC NEPHROPATHY AND EVIDENCE-BASED MEDICINE

MASAO KANAUCHI

Division of Metabolic Medicine, Nara Medical University Hospital

Received December 12, 2001

抄 録：糖尿病性腎症治療の3本柱は、血糖管理、降圧療法ならびに蛋白制限食といわれている。とくに、血糖管理と降圧療法の有効性は、1990年代の後半から大規模臨床試験に基づくエビデンスの集積が著しい。また、正常血圧例に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬の腎保護作用も注目されている。さらに最近、アンジオテンシン-II受容体遮断薬の治療効果が確認され、糖尿病性腎症の治療は新たな進歩を遂げつつある。本総説では、糖尿病性腎症治療の最新のエビデンスを紹介する。

Key words : angiotensin-converting enzyme inhibitor, antihypertensive therapy, diabetic nephropathy, evidence-based medicine

は じ め に

糖尿病性腎症治療の3本柱は、血糖管理、降圧療法ならびに蛋白制限食といわれている。しかし、これらの治療効果が確実なエビデンスとして捉えられ始めたのはそう古い話でない。とりもなおさず質の高いエビデンスとは、大規模の無作為化比較試験(RCT)に拠るものであるが、小規模の研究であっても複数のものを集積したメタアナリシスもこれに準じてよいと思われる。その観点からすると、1993年に発表されたDiabetes Control and Complication Trial (DCCT)¹⁾こそ糖尿病性腎症治療に対するエビデンスの嚆矢と呼ぶべきものであり、引き続いて数多くの知見²⁻⁷⁾が蒐集されて1998年のUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁸⁻¹⁰⁾で集大成されたかにみえた。しかしその後、アンジオテンシン-II受容体遮断薬(ARB薬)が登場するに至って、糖尿病性腎症の治療も新しい時代に入ったといえる。折しも2001年の後半にはReduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL)¹¹⁾を中心とする大規模研究の成果が発表された。本稿では、UKPDS後の研究の足跡を振り返るとともに、

RENAAL¹¹⁾をはじめとする最新のエビデンス¹²⁻²⁰⁾を紹介する。

1. エビデンスの大きな流れ

個々の研究成果を解説する前に、糖尿病性腎症治療に関するエビデンスの概略について掴んでおきたい。糖尿病性腎症の進展過程は、腎症未発症いわゆる正常アルブミン尿期(normoalbuminuria, NA)、早期腎症の微量アルブミン尿期(microalbuminuria, MA)、顕性腎症の蛋白尿期(overt proteinuria, OP)、および末期腎不全期(end-stage renal disease, ESRD)に大別することができる。とすれば、(1)NAからMAへの発症予防、(2)MAからOPへの進展阻止、(3)OPからESRDへの進行遅延、の3段階に分けて考える必要がある。それに答えるべき治療手段としては、血糖管理^{1,5,8,15)}と降圧療法^{7,9,10,16-18)}がとくに重要であるが、正常血圧例に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)の投与も精力的に試みられている^{6,20-23)}。そこで今回は、どのレベルでの進行をどの治療手段によって阻止するのか、という組み合わせによって、代表的な臨床試験を整理してみた(表1)。欧米と本邦での患者背景の違いもあるが、

表 1. エビデンスの大きな流れ

	NA	MA	OP	ESRD
	① → ② → ③			
血糖管理	◇DCCT(1993) ◆Kumamoto(1995) ◆UKPDS(1998)	◇DCCT(1993) ◆Kumamoto(1995) ◆UKPDS(1998) ◇EDIC(2000)		
降圧療法	◆UKPDS(1998) ◆ABCD(2000) ◆Micro-HOPE(2000)	◆UKPDS(1998) ◆ABCD(2000) ◆Micro-HOPE(2000) ◆Parving(2001)	◆RENAAL(2001) ◆IDNT(2001)	
正常血圧例への ACE阻害薬	◇EUCLID(1997) ◆Ravid(1998) ◇Kvetny(2001)	◆Ravid(1996) ◆Ahmad(1997) ◇EUCLID(1997) ◇Cepaldi(1998) ◇ATLANTIS(2000) ◇ESPRIT(2001)		
蛋白制限食				◆MDRD(1994)

NA, 正常アルブミン尿期; MA, 微量アルブミン尿期; OP, 顕性蛋白尿期; ESRD, 末期腎不全; DCCT, Diabetes Control and Complication Trial; Kumamoto, Kumamoto Study; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; EDIC, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study; EUCLID, EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; ABCD, Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Study; Micro-HOPE, Microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study; RENAAL, Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan; IDNT, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; ATLANTIS, ACE-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects; ESPRIT, European Study for the Prevention of Renal Disease in Type 1 Diabetes; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease Study. その他の研究名称は筆頭研究者名を表す。◇は1型糖尿病患者, ◆は2型糖尿病患者を主な対象としたものであることを表す。

糖尿病診療では被験対象が1型糖尿病であるか2型糖尿病であるかは意味を大きく異にするので, 被験対象の病型も併せて明記してある。なお, 複数の区画に跨がって臨床試験名が存在するのは, 同一試験内でいくつかのプロトコルが用意されているためである。しかし, いまのところ, 血糖管理によってOPからESRDへの進行を阻止し得たとするエビデンスは見当たらない。蛋白制限食に関しては古来から経験則としての有用性は認識されているが, それに見合うエビデンスに乏しく, わずかにModification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group²⁴⁾とPedriniら²⁵⁾のメタアナリシスがあるにすぎない。また, 最近では脂質低下療法のエビデンスも注目され始めているが²⁶⁾, その詳細については別の機会に譲りたい。以下, 主要な大規模研究について解説する。

2. 血糖管理による効果

1997年までのエビデンス: Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS), DCCT, Kumamoto Study などについては, 前著²⁷⁾で述べたので省略する。

United Kingdom Prospective Diabetes Study

(UKPDS): UKPDSについては前著²⁷⁾でも概略を述べたが, 当時は最終結果を待たずに脱稿したため, 今回改めて紹介しておく。糖尿病性腎症に対する血糖管理の有効性は, UKPDSの33報⁸⁾で報告されている。英国を中心とする23施設で1977年から1991年までに2型糖尿病患者5102例が登録された。このうちの3867例が食事療法を中心とした従来治療群, スルホニルウレア(SU)薬またはインスリン療法による強化治療群にランダム化された(残る肥満患者の一部はメトホルミン治療の有用性試験に割り当てられた)。いずれの治療群でも, 空腹時血糖値が治療目標に達しない場合には経口糖尿病薬の追加やインスリン療法への変更が許された。追跡期間は10.0年(中央値)であった。10年間での平均HbA1c値は, 従来治療群が7.9%, 強化治療群が7.0%であった。本試験の主要なエンドポイントは, 糖尿病関連合併症(腎不全, 硝子体出血, 光凝固療法を必要とする網膜症などを含む), 糖尿病関連死亡, および全死亡の3つである。強化治療群は従来治療群に比べて糖尿病関連合併症の発症のリスクを12%低下させた。しかし, 糖尿病関連死亡と全死亡については, 両群間で差がなかった。糖尿病関

連合併症を細分化して検討すると、すべての細小血管症の発症のリスクは強化治療群で25%低下し、このうち網膜症は21%、微量アルブミン尿は33%、蛋白尿は34%であった。UKPDSから学べることは、HbA1c値が1%低下すれば合併症の危険性は35%減少すること、それと細小血管症を予防するために少なくともHbA1c値を7%以下にすべきであること(どこまで下げるかは不明)といえる。

Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (EDIC Study): DCCTでの強化インスリン療法の効果がその後も持続するかどうかについて検証するため、1302例の1型糖尿病をDCCT終了4年後まで追跡し、尿アルブミン排泄率の推移をみた。なお、DCCTでの従来インスリン療法群は、EDIC開始時に強化インスリン療法に変更したものとそのまま継続したものに分かれた。強化インスリン療法群と従来インスリン療法群とのHbA1c値は、DCCT終了時には7.2%と9.1%の開きがあったが、EDICの追跡期間では7.9%と8.2%の差に縮まった。それにもかかわらず、微量アルブミン尿が検出された症例の比率は、5%と11%の差(有意)が認められた。つまり、強化インスリン療法によって得られた効果は、たとえ血糖管理が甘くなったとしても少なくとも4年間持続すると考えられる¹⁵⁾。

3. 降圧療法の効果

1997年までのエビデンス: Lewisら²⁾の米国カプトプリル共同研究、Vibertiら³⁾の欧州微量アルブミン尿カプトプリル研究、Laffelら⁴⁾の北米微量アルブミン尿研究などについては、前著⁷⁾で述べたので省略する。

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): 糖尿病性腎症の進展阻止に対する血压管理の有効性についてはUKPDSの38報⁹⁾に、ACE阻害薬と β 遮断薬の効果の比較はUKPDSの39報¹⁰⁾に記載されている。この一連の大規模研究では、高血圧を伴う2型糖尿病患者1148例を3つのグループに無作為に割り付けた。つまり、緩徐な血圧管理群(ACE阻害薬および β 遮断薬を用いない)、ACE阻害薬で開始する厳格な血圧管理群(カプトプリルを使用)、および β 遮断薬で開始する厳格な血圧管理群(アテノロールを使用)である。いずれの群にも目標血圧値を達成するためにCa拮抗薬ほかの投与は認められている。治療開始9年後の血圧平均値はそれぞれ154/87 mmHg, 144/83 mmHg, 143/81 mmHg(厳格な血圧管理群全体では144/82 mmHg)であり、緩徐な血圧管理群に比して厳格な血圧管理群では収縮期血圧が約10 mmHg、拡張期血圧が約5 mmHgの低値を示

した。緩徐な血圧管理群に比して厳格な血圧管理群では糖尿病関連のエンドポイント発生率は24%減少、糖尿病関連死亡率は32%減少し、細小血管症は37%減少した(いずれも有意)。

Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Study (ABCD Study): 拡張期血圧が90 mmHg以上の2型糖尿病患者470例を対象として腎機能に対する血圧管理の影響をみたものである。対象を中等度の血圧管理群(血圧平均値138/86 mmHg)と厳格な血圧管理群(血圧平均値132/78 mmHg)に分けて平均5.3年間追跡した。降圧薬はACE阻害薬(エナラプリル)とCa拮抗薬(ニソルジピン)に無作為化された。本試験の対象は、大部分がNA期またはMA期であるが、一部(17%)にOP期のものが含まれている。Ccrの推移は血圧管理の両群間に差がなかった。またACE阻害薬とCa拮抗薬との間にも、Ccrの推移に差がなかった。同様に、NAからMAへの進展率、およびMAからOPへの進展率にも差がなかった¹⁶⁾。

Microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (Micro-HOPE) Study: ACE阻害薬(ラミプリル)が糖尿病性腎症の危険を軽減できるか否かを検討することを目的として、蛋白尿を呈さない糖尿病患者3577例を2×2要因デザイン分析によって4群(ラミプリル群、ラミプリル+ビタミンE群、ビタミンE群、偽薬群)に分けて4.5年間追跡した。なお、56%の症例が高血圧を合併していた。ラミプリルはNA期およびMA期から顕性糖尿病性腎症への移行を24%減少させた。ただし、NA期からMA期への進展抑制効果は確認されなかった¹⁷⁾。

Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL): 北米、南米、欧州、アジアの29カ国250施設での多施設共同二重盲検比較試験により顕性腎症に対するARB薬ロサルタンの効果が検討された¹¹⁾。対象は蛋白尿(尿アルブミン300 mg/g Cr以上)を伴う2型糖尿病患者1513例であり、そのうちの94%が高血圧を呈し、残る6%は正常血圧例であった。ロサルタン群と偽薬群に無作為に割り付けた。140/90 mmHg未満の目標血圧に達しない場合は、ACE阻害薬およびARB薬以外の降圧薬を加えることとした。平均追跡期間は3.4年であり、最終観察時の血圧はロサルタン群が140/74 mmHg、偽薬群が142/74 mmHgであった。偽薬群に比してロサルタン群のリスク低下率は、血清クレアチニンの倍化率で25%、末期腎不全への到達で28%であった。また、これに死亡を加えた3項目での全体的リスク低下は16%であった。

さらに、蛋白尿の減少率はロサルタン群で35%に達した。RENAALで併用された降圧薬の種類(Ca拮抗薬、利尿薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬など)は両群で差がなく、かつ血圧値も両群で差がなかったことから、ロサルタンの効果は血圧の低下度と関係なく得られたことになる。

イルベサルタンを用いた臨床試験:RENAALと同時期に、ARB薬であるイルベサルタン(本邦では未発売)を用いた2型糖尿病に対する大規模臨床試験が2つのグループから報告された。1つは、MAと高血圧を呈する症例を対象としたParvingら¹³⁾の無作為二重盲検試験である。590例をイルベサルタン群または偽薬群に組み入れ、2年間追跡調査している。いま1つは、顕性腎症と高血圧を呈する症例を対象としたthe Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)である¹²⁾。1715例をイルベサルタン群、Ca拮抗薬のアムロジピン群、および偽薬群に無作為に割り付け、平均2.6年間追跡している。いずれの研究でも、腎症の発症あるいは進展に対するイルベサルタンの腎保護作用が立証されている。

4. 正常血圧例に対するACE阻害薬の効果

ACE阻害薬はもともと糖尿病性腎症に対する降圧療法の選択肢の一つとして臨床応用されてきたが、糸球体の輸入細動脈よりも輸出細動脈を優位に拡張させて糸球体濾過圧を低下させる特徴から強い腎保護作用を有するものと解されている。その傍証として、前著で述べたLewisら²⁾の研究でのACE阻害薬の優位性が必ずしも血圧下降の大きさに依存していないことが挙げられる。そこで、糖尿病性腎症の正常血圧例に対してもACE阻害薬の腎保護作用を期待したいいくつかの臨床試験が実施されている。

EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (EUCLID):NA期またはMA期の1型糖尿病患者530例をACE阻害薬リシノプリル群と偽薬群に分けて2年間追跡した二重盲検比較試験である。収縮期血圧155 mmHg未満かつ拡張期血圧90 mmHg未満のものを組み込んでいるので、対象の多くは正常血圧例であるが一部に軽症高血圧例を含んでいることになる。NA期症例ではリシノプリル投与により尿アルブミン排泄が12.7%減少し、MA期症例では49.7%減少した。ただし、観察開始時にNA期であったものが2年後にMAまたはOPに進展した率は、リシノプリル群(6%)と偽薬群(8%)で差がなかった⁷⁾。

ACE-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects (ATLANTIS):英国を中心とする12施設で実施された試験であり、正

常血圧を呈する早期腎症に対するACE阻害薬ラミプリルの効果が検討されている。対象は正常血圧でMA期の1型糖尿病患者140例であり、ラミプリル投与の低用量群(1.25 mg/日)、標準用量群(5 mg/日)、および偽薬群の3群に分けて2年間追跡した。2年後の尿アルブミン排泄は偽薬群に比べてラミプリル群(低用量群と標準用量群を併せて)で有意に低下したが、OP期への進展率は各群間で推計学的に有意でなかった(低用量群4.5%、標準用量群9.1%、偽薬群10.9%)。本試験は、2年間では明確なエビデンスがでなかったのであるが、低用量でも標準用量と変わらないACE阻害薬の効果が得られる可能性を示したものとして注目してよい¹⁸⁾。

The European Study for the Prevention of Renal Disease in Type 1 Diabetes (ESPRIT) Study:この研究は、腎組織病変に対するACE阻害薬の影響を検討したもので、他の臨床試験とは異質のものといえる。英国およびイタリアでの多施設共同試験により腎組織病変に対するACE阻害薬の効果がカルシウム拮抗薬と比較された。対象は主としてMA期の1型糖尿病患者42例であり、高血圧を呈さない症例(150/90 mmHg未満)である。対象をACE阻害薬のエナラプリル群、カルシウム拮抗薬のニフェジピン群、および偽薬群の3群に割り付けした。全例に腎生検が施行され、平均追跡期間の3年後に再生検を実施した。腎組織学的重症度として、メサンギウム領域の拡大、糸球体基底膜の肥厚度、間質病変の程度などが評価された。しかし、これらの指標は各群ともに試験前後で有意の変化を示さなかった¹⁹⁾。

その他の代表的な臨床試験:一括して表2にまとめた。1型糖尿病を対象としたものには、Kvetnyら²⁰⁾の臨床試験(NA症例での検討)とCrepaldiら²¹⁾の臨床試験(MA症例)がある。2型糖尿病を対象としたものには、Ravidら^{6,22)}の臨床試験(NA症例とMA症例)とAhmadら²¹⁾の臨床試験(MA症例)とがある。使用されたACE阻害薬は、エナラプリル、ペリンドプリル、リシノプリルなどであり、追跡期間は3~7年であった。これらの試験では、尿中アルブミン排泄率の減少、NAからMAあるいはMAからOPへの進展抑制、血清クレアチニンの上昇率の抑制効果などがACE阻害薬投与群で示されている。

5. 蛋白制限食のエビデンス

糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果については、冒頭でも述べたとおり、その理論的根拠が明白で経験的にも有用性が首肯されているにもかかわらず、エビデンスがないままである。なお、現時点での研究成果の概要

表2. 正常血圧例に対する ACE 阻害薬の効果

	Ravid (1996)	Ahmad (1997)	Ravid (1998)	Crepaldi (1998)	Kvetny (2001)
糖尿病の病型	2 型	2 型	2 型	1 型	1 型
腎症の病期	MA	MA	NA	MA	NA
n	94	103	156	92	89
薬物	EN	EN	EN	LI	PE
追跡期間	7 年	5 年	6 年	3 年	3 年
評価法 (効果)	AER (有効)	AER (有効)	AER (有効)	AER (有効)	ACR (有効)
	1/Cr (有効)	OP への進展 (有効)	MA への進展 (有効)	OP への進展 (有効)	GFR (無効)
		GFR (無効)	Ccr (有効)		

NA, 正常アルブミン尿期: MA, 微量アルブミン尿期: OP, 顕性蛋白尿期:
 EN, エナラプリル: LI, リシノプリル: PE, ペリンドプリル:
 AER, アルブミン排泄率: ACR, アルブミン・クレアチニン比率: Ccr, クレ
 アチニンクリアランス: GFR, 糸球体濾過率.

と栄養学的問題点を拙著²⁸⁾にまとめてあるので参照されたい。

お わ り に

本稿では、糖尿病性腎症を治療するうえで必読かつ最新の文献を提供し、主要な大規模臨床試験の概要を述べた。しかし、エビデンスに基づく治療(EBM)は決して万能のものでないことも事実である。EBMに内包する問題点として、医師の裁量権を侵害するものであるという誤解、人種や社会背景などを無視した医療という批判、医療費削減の手段ではないかとの疑義、などが指摘されている。こと実地診療に際しては、永年の経験と不断の研鑽による深い洞察力が重要であることは言を待たないであろう。EBMと臨床的経験の調和こそがいま求められているのではなかろうか。

文 献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **329** : 977-986, 1993.
- 2) Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Bain, R. P. and Rohde, R. D. : The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **329** : 1456-1462, 1993.
- 3) Viberti, G. C., Mogensen, C. E., Groop, L. C. and Pauls, J. F. : Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* **271** : 275-279, 1994.
- 4) Laffel, L. M. B., McGill, J. B. and Gans, D. J. : The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am. J. Med.* **99** : 497-504, 1995.
- 5) Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., Miyata, T., Isami, S., Motoyoshi, S., Kojima, Y., Fukuyoshi, N. and Shichiri, M. : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **28** : 103-117, 1995.
- 6) Ravid, M., Lang, R., Rachmani, R. and Lishner, M. : Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* **156** : 286-289, 1996.

- 7) **The EUCLID study group** : Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* **349** : 1787-1792, 1997.
- 8) **UK Prospective Diabetes Study Group** : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) . *Lancet* **352** : 837-853, 1998.
- 9) **UK Prospective Diabetes Study Group** : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38) . *Brit. Med. J.* **317** : 703-713, 1998.
- 10) **UK Prospective Diabetes Study Group** : Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Brit. Med. J.* **317** : 713-720, 1998.
- 11) **Brenner, B. M., Cooper, M. E., DeZeeuw, D., Keane, W. F., Mitch, W. E., Parving, H-H., Remuzzi, G., Snapinn, S. M., Zhang, Z. and Shahinfar, S.** : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **345** : 861-869, 2001.
- 12) **Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, W. R., Berl, T., Pohl, M. A., Lewis, J. B., Ritz, E., Atkins, R. C., Rohde, R. and Raz, I.** : Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **345** : 851-860, 2001.
- 13) **Parving, H-H., Lehnert, H., Brochner-Mortensen, J., Gomis, R., Andersen, S. and Arner, P.** : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **345** : 870-878, 2001.
- 14) **The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group** : Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann. Intern. Med.* **134** : 370-379, 2001.
- 15) **The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group**: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* **342** : 381-389, 2000.
- 16) **Estacio, R. O., Jeffers, B. W., Gifford, N. and Schrier, R. W.** : Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* **23** (Suppl. 2): B54-B64, 2000.
- 17) **Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators** : Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *Lancet* **355** : 253-259, 2000.
- 18) **The ATLANRIS Study Group** : Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension. *Diabetes Care* **23** : 1823-1829, 2000.
- 19) **The European Study for the Prevention of Renal Disease in Type 1 Diabetes Study Group** : Effect of 3 years of antihypertensive therapy on renal structure in type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes* **50** : 843-850, 2001.
- 20) **Kvetny, J., Gregersen, G. and Pedersen, S. R.** : Randomized placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. *Q. J. Med.* **94** : 89-94, 2001.
- 21) **Ahmad, J., Siddiqui, M. A. and Ahmad, H.** : Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* **20** : 1576-1581, 1997.
- 22) **Ravid, M., Brosh, D., Levi, Z., Bar-Dayana, Y., Ravid, D. and Rachmani, R.** : Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* **128** : 982-988, 1998.
- 23) **Crepaldi, G., Carta, Q., Deferrari, G., Mangili, R., Navalesi, R., Santeusano, F., Spalluto, A., Vanasia, A., Marco, Villa, G. and Nosadini, R.** :

- Effects of lacinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. *Diabetes Care* **21** : 104-110, 1998.
- 24) **Modification of Diet in Renal Disease Study Group**: Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **7** : 2616-2626, 1996.
- 25) **Pedrini, M. T., Levey, A. S., Lau, J., Chalmers, T. C. and Wang, P. H.** : The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases; a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **124** : 627-632, 1996.
- 26) **Fried, L. F., Orchard, T. J. and Kasiske, B. L.** : Effect of lipid reduction on the progression of renal disease; A meta-analysis. *Kidney Int.* **59** : 260-269, 2001.
- 27) **金内雅夫, 土肥和紘** : 糖尿病性腎症の発症予防と進展阻止. *奈良透析誌*. **3** : 5-15, 1998.
- 28) **Kanauchi, M.** : Dietary protein restriction and nutritional adequacy in diabetic nephropathy. *Contr. Nephrol.* **134** : 120-126, 2001.